

BEST AVAILABLE COPY



Eur päisch s Pat ntamt
Europ an Pat nt Office
Office europé n des brev ts



Veröffentlichungsnummer: **0 437 274 A1**



EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

Anmeldenummer: 91100318.4

Int. Cl.⁵ **A61M 1/16, A61K 33/14**

Anmeldetag: 11.01.91

Priorität: 12.01.90 DE 4000789

Veröffentlichungstag der Anmeldung:
17.07.91 Patentblatt 91/29

Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI NL SE

Anmelder: **NEPHRO-MEDICA
PHARMAZEUTISCHE
VERTRIEBSGESELLSCHAFT MBH**
Sudetenstrasse 20
W-6307 Linden(DE)

Erfinder: **Zimmermann, Eckhard, Dr.**
Wilhelm Leuschner Strasse 14
W-6800 Mannheim 1(DE)

Bicarbonat und Calcium enthaltende Infusions- und Dialysierlösung.

Beschrieben wird eine Bicarbonat- und Calciumionen enthaltende Infusions- und Dialysierlösung mit Elektrolytkonzentrationen in physiologischen Mengen und gegebenenfalls weiteren Zusätzen, sowie die Verwendung eines physiologischen Puffergemisches in dieser Infusions- und Dialysierlösung, deren CO₂-Partialdruck konstant über 66 mm Hg und deren pH-Wert konstant im physiologischen Bereich von 7,2 bis 7,4 liegt, so daß dadurch eine Calciumcarbonatpräzipitation verhindert wird bzw. die Verwendung eines physiologischen Puffergemisches zur Herstellung einer stabilen Bicarbonat- und Calciumionen enthaltenden Infusions- und Dialysierlösung.

See English translation

EP 0 437 274 A1

BICARBONAT UND CALCIUM ENTHALTENDE INFUSIONS- UND DIALYSIERLÖSUNG

Die Erfindung betrifft eine Bicarbonat und Calciumionen enthaltende Infusions- und Dialysierlösung mit Elektrolytkonzentrationen in physiologischen Mengen und gegebenenfalls weiteren Zusätzen, sowie die Verwendung eines physiologischen Puffergemisches in dieser Infusions- und Dialysierlösung, um den CO_2 -Partialdruck konstant über 66 mm Hg und den pH-Wert konstant im physiologischen Bereich von 7,2 bis 7,4 zu halten und dadurch eine Calciumcarbonatpräzipitation zu verhindern bzw. die Verwendung eines physiologischen Puffergemisches zur Herstellung einer stabilen Bicarbonat- und Calciumionen enthaltenden Infusions- und Dialysierlösung.

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und Dialysepatienten weisen im allgemeinen eine metabolische Acidose (urämische Acidose) auf. Verantwortlich dafür ist die bei eingeschränkter Nierenfunktion verminderte Ausscheidung von Wasserstoffionen (H^+). Diese Acidose ist zunächst charakterisiert durch einen erniedrigten Blut-pH-Wert (unter 7,38), ein vermindertes Standard-Bicarbonat sowie ein Basendefizit. Metabolische Konsequenzen der Acidose sind eine Stimulation des Proteinabbaus, insbesondere durch eine Stimulation des Abbaus verzweigtkettiger Aminosäuren wie z.B. Leucin und eine Stimulation der Parathormon (PTH) Sekretion verbunden mit einer Knochenentkalkung und Induktion einer Hyperphosphatämie.

Metabolische (nicht-respiratorische) Acidosen können, außer bei Niereninsuffizienz, als Ursache einer Störung des Säuren-Basen-Haushalts auch als Ketoacidosen bei Diabetes Mellitus, Hunger, Verzweigkettenkrankheit und Isovalerianämie, als Laktacidose bei Sauerstoffmangel und Glykogenspeicherkrankheit vom Typ I, als Formiatacidose nach Methanolvergiftung oder als Subtraktionsacidosen bei Diarrhoe und Erbrechen auftreten.

Eine absolute Therapieindikation stellt die metabolische Acidose dann dar, wenn sie dekompensiert und sich durch Hyperventilation, Übelkeit, Somnolenz oder Anstieg des Serumkaliums manifestiert. Das Standard-Bicarbonat im Serum liegt dann in der Regel unter 15 mmol/l.

Die Korrektur der Acidose wird bisher durch den Übertritt von H^+ -Ionen aus dem Blut ins Dialysat bei Dialysepatienten als auch durch Diffusion von Puffersubstanzen oder Substanzen, deren Metabolite Puffersubstanzen bilden, aus der Spüllösung (bei Dialysepatienten), oder allgemein Infusionslösung, ins Blut zu erreichen versucht. Weiterhin besteht die Möglichkeit bei Dialysepatienten und Nicht-Dialysepatienten den Säure-Basen-Haushalt über die orale Verabreichung H^+ -Ionen-neutralisierender Substanzen zu korrigieren. An intravenös zu verabreichenden Infusionslösungen zur Acidosekorrektur hat sich in der Praxis eine Natriumhydrogencarbonatlösung, jedoch ohne Calciumionen, bewährt.

Nachdem zunächst Natriumbicarbonat in Dialysier- und Spüllösungen als Puffer verwendet worden war, wurde Mitte der 60er Jahre Acetat als Dialysatpuffer eingeführt, da dieser zusammen mit Calcium, im Gegensatz zu Bicarbonat, in der Lösung stabil war, wenn der pH-Wert der Lösung nicht mit z.B. Oxycarbon gesenkt wurde. Acetat wirkt als Puffer, indem es vorwiegend in der Leber zu Bicarbonat (physiologischer Puffer im Blut) metabolisiert wird. Einem gleichartigen Abbau unterliegt auch Laktat, welches in Spüllösungen zur kontinuierlichen ambulanten Peritonealdialyse (CAPD) eingesetzt wird. Allerdings ist der gewünschte Abbau von Acetat oder Laktat nicht bei allen Patienten in befriedigendem Maße garantiert bzw. die zur ausreichenden Bicarbonatbildung notwendigen Konzentrationen praktisch nicht zu realisieren. Eine Acetatüberlastung führt zu Kreislaufproblemen.

Die damals wie heute nicht beherrschbare Stabilität Bicarbonat enthaltender Dialysierlösungen war, insbesondere durch die Problematik der Ausfällung von Calciumcarbonat in diesen Lösungen, der Grund für den Austausch der Puffersubstanzen.

Ein weiteres, neueres Verfahren ist die Bicarbonat-Dialyse, bei der wiederum Bicarbonat als Puffer verwendet wird. Jedoch werden hierzu zwei Dialysekonzentrate, von denen das eine (basische Lösung) Bicarbonat und NaCl, das andere (saure Lösung) Calcium und weitere Elektrolyte und Essigsäure bzw.

Acetat enthält, verwendet. Diese beiden Konzentrate werden unmittelbar vor der Anwendung kontinuierlich gemischt, da ansonsten wiederum Calciumcarbonat ausfällt. Das Ausfallen geringer Mengen Calciumcarbonat läßt sich allerdings auch bei diesem Verfahren nicht vermeiden, wodurch es in der Praxis der Anwendung regelmäßig zu unerwünschten Kalkablagerungen in den Dialysemaschinen kommt. Ein weiterer Nachteil von Bicarbonat-Konzentraten ist eine in der wissenschaftlichen Literatur ausführlich dokumentierte Pyrogenbelastung solcher Konzentrate, die bei Dialysepatienten zu anaphylaktoiden Reaktionen führen kann.

Als orale H^+ -neutralisierende Substanzen werden Salze des Bicarbonats, wie z.B. Calciumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat (Natron) oder Natriumbicarbonat eingesetzt, ferner Magnesium- bzw. Aluminiumhydroxid. Der Nachteil dieser Substanzen bei Verabreichung als Acidosetherapeutika ist die damit verbundene hohe Belastung des Organismus mit den entsprechenden Metallanteilen dieser Verbindungen.

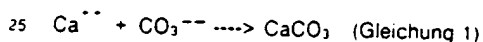
(Calcium, Natrium, Magnesium oder Aluminium). Daraus resultierende bekannte Krankheitsbilder sind z.B. Hypercalcämien und Nephrocalcinose. Hypernatriämien und Bluthochdruck. Hypermagnesiämien und Aluminiumbelastung, die zu dem bekannten Erkrankungsbild der urämischen Enzephalopathie führen können. Leichtere Acidosefälle werden oral auch mit Citrat- oder Gluconatsalzen, überwiegend als Calciumsalze, behandelt. Der Einsatz der letzteren Substanzen ist jedoch bei mittleren und schweren Acidosen und bei chronischer Acidosebehandlung (chronische Niereninsuffizienz) nicht ausreichend.

Infusionslösungen zur Acidosetherapie enthalten Carbonate, wie z.B. Natriumhydrogencarbonat oder andere im basischen Bereich wirksame Puffer, wie z.B. Trispuffer.

Gemäß den medizinischen Anforderungen an Infusions- und Dialysierlösungen zur chronischen Acidosebehandlung, insbesondere bei Dialysepatienten, muss eine solche Lösung, um langfristig einen wirksamen antiacidotischen Effekt zu erzielen und keine weiteren Störungen im Elektrolythaushalt hervorzurufen, üblicherweise Calciumionenkonzentrationen von etwa 1,75 mmol/l und Bicarbonationen von wenigstens 30 mmol/l, sowie gegebenenfalls weitere Elektrolyte in blutphysiologischen Mengen und weitere Zusätze, enthalten. Durch solche notwendig hohen Calcium- und Bicarbonatkonzentrationen kommt es, begünstigt durch die Art und Verwendung bzw. des Einsatzes dieser Lösungen, zu einem Überschreiten des Löslichkeitsproduktes von Calcium und Carbonat und somit zur Präzipitation (Ausfällen) von Calciumcarbonat in der Lösung, mit der Folge technischer (Verkalkung von Dialysemaschinen) und medizinischer (Erniedrigung der freien und somit verfügbaren Calcium- und Bicarbonationenkonzentration) Probleme.

Die Präzipitation von Calciumcarbonat in Calciumionen und Bicarbonationen enthaltenden wässrigen Lösungen läßt sich chemisch folgendermaßen erklären.

Calcium, aber auch andere divalente Kationen wie z.B. Magnesium, sind sogenannte Härtebildner, d.h. sie bilden mit anderen divalenten Anionen, wie z.B. Carbonat, unlösliche Salze. So reagieren abhängig von der jeweiligen Ionenkonzentration Calciumionen mit Carbonationen nach der Reaktionsgleichung



zu unlöslichem Calciumcarbonat. Dieser Reaktionsschritt ist abhängig vom Löslichkeitsprodukt LP, dem pH-Wert der Lösung, der Temperatur und dem Druck.

Das Löslichkeitsprodukt $\text{LP}_{\text{CaCO}_3}$ für Calciumcarbonat ist definiert als das Produkt aus der Calcium- und Carbonationenkonzentration und findet sich in einschlägigen chemischen Tabellenwerken, wie z.B. 'Handbook of Chemistry and Physics, Hrsg.: Weast, R.C. CRC Press, Cleveland, 1974'.

$$\text{LP}_{\text{CaCO}_3} = [\text{Ca}^{++}] \times [\text{CO}_3^{--}] = 0,99 \times 10^{-8} \quad (\text{bei } 15^\circ \text{ C}) \quad (\text{Gleichung 2}).$$

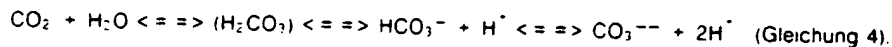
Dies bedeutet, daß bei einer weiteren Erhöhung einer der Konzentrationen unlösliches Calciumcarbonat ausfällt (gesättigte Lösung).

Für Magnesium ist $\text{LP}_{\text{MgCO}_3} = 2,6 \times 10^{-5}$ (bei 12° C) und damit wesentlich größer als $\text{LP}_{\text{CaCO}_3}$, so daß Carbonatpräzipitationen in Calcium- und Magnesiumionen enthaltenden Infusions- und Dialysierlösung nur durch Calcium verursacht werden.

Der Einfluß des pH-Wertes auf Gleichung (1) ist aus der Henderson-Hasselbalch-Gleichung ersichtlich

$$\text{pH} = \text{pK} + \log \frac{[\text{konjugierte Base}]}{[\text{Säure}]} \quad (\text{Gleichung 3}).$$

Im Falle eines Kohlendioxid-Bicarbonat-Puffersystems stellt sich ein Gleichgewicht nach folgender Reaktionsgleichung ein:



Im basischen Milieu ist Gleichung (4) nach rechts verschoben und es bildet sich aus 2 OH^- (Base) + 2 H^+ (aus Reaktionsgleichung) $2 \text{ H}_2\text{O}$; durch einen verbleibend hohen Carbonatanteil (CO_3^{--}) ist die Gefahr einer Calciumcarbonatpräzipitation erhöht (vgl. Gleichung 1).

Im sauren Milieu ist Gleichung 4 nach links verschoben und Kohlendioxid (CO_2) entweicht; die CO_3^{--} -Konzentration ist erniedrigt.

Im ersten Dissoziationsschritt ist hinsichtlich der Henderson-Hasselbalch-Gleichung HCO_3^- (Bicarbonat = Hydrogencarbonat) die konjugierte Base und CO_2 (Kohlendioxid) die Säure, wobei Kohlendioxid für CO_2 und H_2CO_3 (Kohlensäure) steht, da z.B. bei 37°C nur 1/400 des gesamten Kohlendioxids in hydratisierter Form als H_2CO_3 vorliegt. Deshalb gilt

$$[\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{CO}_3] = [\text{CO}_2] \quad (\text{Gleichung 5}).$$

Im zweiten Dissoziationsschritt ist CO_3^{--} (Carbonat) die konjugierte Base und HCO_3^- (Hydrogencarbonat) die Säure.

Aus Gleichung (3) ergibt sich somit für ein Kohlendioxid-/Bicarbonat-Puffersystems in der ersten Stufe:

$$\text{pH} = \text{pK}_1 + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{[\text{CO}_2]}, \quad \text{wobei } \text{pK}_1 \approx 6,4 \quad (\text{bei } 25^\circ \text{C})$$

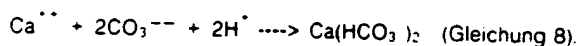
(Gleichung 6)

und in der zweiten Stufe:

$$\text{pH} = \text{pK}_2 + \log \frac{[\text{CO}_3^{--}]}{[\text{HCO}_3^-]}, \quad \text{wobei } \text{pK}_2 \approx 10,3 \quad (\text{bei } 25^\circ \text{C})$$

(Gleichung 7).

Aus Gleichung (6) und (7) wird deutlich, daß die Carbonatkonzentration durch die Bikarbonatkonzentration und den pH-Wert und umgekehrt der pH-Wert von der Carbonat bzw. Bikarbonatkonzentration bestimmt werden. Gleichzeitig wird deutlich, daß bei genügend niedrigem pH-Wert, also H^+ -Überschuß, eine Präzipitation von Calciumcarbonat in der Weise verhindert wird, daß analog Gleichung (1) nicht Calciumcarbonat, sondern das leicht lösliche Calciumhydrogencarbonat nach folgender Reaktionsgleichung gebildet wird:



Die Temperatur beeinflusst die Höhe des pK-Wertes umgekehrt proportional, d.h. bei steigender Temperatur sinkt der pK-Wert und somit der pH-Wert. So findet sich in den wissenschaftlichen Tabellen z.B. für den in Gleichung (6) wiedergegebenen pK_1 -Wert ein Wert von 6,4 bei 25°C und von 6,1 bei 37°C .

Eine besondere Bedeutung kommt der Aktivität des gelösten CO_2 zu, da gemäß der Definition der pK-Werte zu deren Bestimmung die Aktivitätskoeffizienten (= Löslichkeitskoeffizient α) herangezogen werden. Kohlensäure zerfällt in Wasser und CO_2 , das, in Wasser gelöst, einen Kohlendioxidpartialdruck pCO_2 verursacht. Der Löslichkeitskoeffizient für CO_2 in Wasser beträgt $\alpha_{\text{CO}_2} = 0,0306 \text{ mmol/l mm Hg}$ ($1 \text{ Pa} = 7,3 \times 10^{-3} \text{ mm Hg}$)

oder

$$[\text{CO}_2]_{\text{aktiv}} = 0,0306 \times \text{pCO}_2 \quad (\text{Gleichung 9}).$$

Gleichung (6) bekommt so die Form

$$\text{pH} = \text{pK}_1 + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]_{\text{aktiv}}}{0,0306 \times \text{pCO}_2}, \quad \text{wobei } \text{pK}_1 \approx 6,4 \text{ (25° C)}$$

(Gleichung 10).

Aus Gleichung (8) wird deutlich, daß durch eine Erniedrigung des pCO_2 der pH-Wert in der Lösung ansteigt. Dadurch wird das in Gleichung (4) dargestellte Gleichgewicht zugunsten einer Konzentrationserhöhung von CO_3^{--} verschoben, wodurch das Löslichkeitsprodukt $\text{LP}_{\text{CaCO}_3}$ für Calciumcarbonat überschritten wird, mit der Folge einer Präzipitation von Calciumcarbonat.

Aus dem Stand der Technik sind in den Verfahren der Blutreinigung (Hämodialyse mit verwandten Verfahren und Peritonealdialyse) schon seit mehreren Jahren Bicarbonat als Puffer enthaltende Dialysierflüssigkeiten in der Weise hergestellt worden, daß einerseits ein basisches Bicarbonatkonzentrat und andererseits ein saures Calciumionen enthaltendes Elektrolytkonzentrat in getrennten Behältnissen gehalten wird. Diese beiden Lösungen werden unmittelbar vor dem Gebrauch gemischt. Dennoch erfolgen selbst bei dieser Art der Herstellung und des sofortigen Einsatzes entweder als Dialysierflüssigkeit in Hämodialysemaschinen oder als Dialysierflüssigkeit zur Peritonealdialyse, Calciumcarbonatpräzipitationen, wenn die Calciumkonzentration notwendigerweise bei ca. 1,75 mmol/l und die Bicarbonatkonzentration über 30 mmol/l liegt. Technisch hat dies Störungen im Dialysebetrieb durch Verkalken von Dialysemaschinen und medizinisch eine inadequate Azidosekorrektur und ungenügende Zufuhr von Calciumionen zur Folge.

Desweiteren sind eine Reihe von wissenschaftlichen Publikationen und von Patentschriften bekannt, die sich mit der Herstellung von Calcium und Bicarbonat enthaltenden Infusions- und Dialysierlösungen beschäftigen. Gemeinsam ist allen Druckschriften, daß jeweils der Einsatz zweier getrennter Lösungen, eines basischen Bicarbonatkonzentrats und einer sauren, Calciumionen enthaltenden Elektrolytlösung, vorgeschlagen wird. Durch Mischen entsprechender Anteile dieser zwei Lösungen wird anschließend der pH-Wert im physiologischen Bereich von ca. 7,4 eingestellt. Diesbezügliche Patentschriften zur Herstellung solcher Lösungen sind z.B. in der EP-OS 086 553, der EP-OS 161 471, der DE-OS 31 46 425 und der EP-OS 022 922 beschrieben. Allen Publikationen ist gemein, daß sie keinerlei Beeinflussung des pCO_2 oder des pH-Wertes der Bicarbonatlösung vorschlagen.

In medizinischen und naturwissenschaftlichen Gebieten werden routinemäßig seit Jahrzehnten stabile Calcium und Bicarbonat enthaltende Pufferlösungen, wie z.B. Krebs-Bicarbonat-Puffer, in der Weise hergestellt und verwendet, daß die Calciumcarbonatpräzipitation durch ständiges Begasen der Lösung mit CO_2 verhindert wird.

Wesentlich ist hierbei also die Aufrechterhaltung eines genügend hohen pCO_2 . Ermöglicht wird dies durch die kontinuierliche Begasung in einem offenen System, ganz im Gegensatz zu geschlossenen Systemen, die aber bei der Anwendung von Infusions- und Dialysierlösungen obligat sind. Solche sogenannten geschlossenen Systeme, wie z.B. Plastikbehältnisse für Infusions- und Dialysierlösungen, zeichnen sich jedoch größtenteils dadurch aus, daß sie für Gase, also auch für CO_2 , teilweise permeabel sind. Dadurch entweicht mehr oder weniger CO_2 , z.B. bei der Lagerung der Infusions- und Dialysierlösung. Spätestens jedoch bei dem Gebrauch solcher Lösungen, z.B. nach dem Mischen o.g. Dialysierlösungen, wird das geschlossene System geöffnet und es entweicht CO_2 . Der pCO_2 erniedrigt sich folglich, der pH-Wert steigt, wodurch die Gefahr für Calciumcarbonatpräzipitationen erhöht wird.

Aus Gleichung (10) ist ersichtlich, daß durch die Maßnahme der kontinuierlichen CO_2 -Begasung der pH-Wert der Lösung erniedrigt wird und somit, wie bereits erwähnt, lösliches Calciumhydrogencarbonat entsteht. Es handelt sich also bekanntermaßen um ein Ansäuern der Lösung. Selbstverständlich kann dieses Ansäuern auch mit mineralischen Säuren, wie z.B. Salzsäure (HCl), oder mit organischen Säuren, wie z.B. Essigsäure und Milchsäure, erfolgen. Der Nachteil bei einer derartigen Vorgehensweise liegt darin, daß letztendlich nicht der pH-Wert der Lösung, sondern der pCO_2 für die Stabilität der Lösung verantwortlich ist. Das bedeutet, daß bei dem unvermeidbaren Entweichen von CO_2 , z.B. beim Öffnen des Systems, der pH-Wert durch ein Absinken des pCO_2 wieder ansteigt, also das Reaktionsgleichgewicht nach Gleichung (4) nach rechts verschoben ist, wodurch vermehrt Carbonat entsteht (Gefahr der Calciumcarbonatausfällung). Nach Erschöpfen der Protonendonatorkapazität der zugeführten Säuren, d.h. bei entsprechender CO_2 -Entweichung, kommt es zwangsläufig zum Überschreiten von $\text{LP}_{\text{CaCO}_3}$.

Bei der Verwendung von HCl zum Ansäuern Bicarbonat enthaltender Infusions- und Dialysierlösungen, besteht darüberhinaus die Gefahr, bei intrakorporealer Verabreichung solcher Infusions- und Dialysierlösungen, Hyperchloridämien bei den Patienten zu induzieren, da erfahrungsgemäß solche Infusions- und Dialysierlösungen Cl^- -Konzentrationen über 120 mmol/l aufweisen (Blutnormalwert = 97 - 108 mmol/l).

Insofern wird deutlich, daß die kausale Problematik der Herstellung einer stabilen Calciumionen und Bicarbonationen enthaltenden Infusions- und Dialysierlösung darin liegt, den pCO_2 in einem Bereich konstant zu halten, der sicherstellt, daß keine Calciumcarbonatpräzipitation n auftreten.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, ein Verfahren zur Herstellung Calcium und Bicarbonat enthaltender Infusions- und Dialysierlösungen zur Verfügung zu stellen, bei dem nicht die Gefahr besteht, daß in der gebrauchsfertigen Infusions- und Dialysierlösung eine Calciumcarbonatpräzipitation während der Anwendung auftritt und gleichzeitig eine genügend hohe Bicarbonatkonzentration in der Infusions- und Dialysierlösung gewährleistet wird, um metabolische Acidosen langfristig effektiv therapieren zu können und weiterhin sichergestellt wird, daß in der Infusions- und Dialysierlösung eine genügend hohe Calciumionen-
 10 konzentration von ca. 1.75 mmol/l vorliegt.

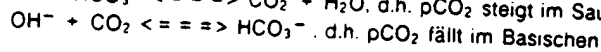
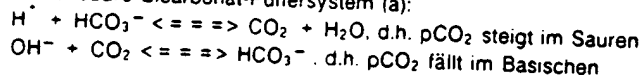
Die Lösung der Aufgabe erfolgt dadurch, daß die gebrauchsfertige Infusions- und Dialysierlösung, enthaltend Calcium und Bicarbonat und gegebenenfalls weitere Elektrolyte oder Zusatzstoffe, einen Gehalt eines physiologischen organischen Puffergemisches in einer Konzentration aufweist, daß der pCO_2 in dieser Infusions- und Dialysierlösung konstant über 66 mm Hg liegt, der Bicarbonatengehalt wenigstens 30
 15 mmol/l beträgt und die Calciumionenkonzentration bei ca. 1.75 mmol/l oder gewünschtenfalls darunter liegt.

Verfahrensgemäß liegt die Lösung der Aufgabe darin, daß durch konstante Anwesenheit eines Nicht-Kohlendioxid-Bicarbonat-Puffersystems in Form eines organischen physiologischen Puffersystems somit gegebenenfalls bei einer Entweichung von CO_2 , wie z.B. Öffnen des Infusions- und Dialysierlösung enthaltenden Behältnisses oder in Form von Diffusion von CO_2 durch Plastikmaterialien des Behältnisses, kontinuierlich CO_2 , aufgrund einer H^+ -Freisetzung oder einer OH^- -Aufnahme des organischen Puffersystems, nachgeliefert wird (vgl. Gleichung 4).

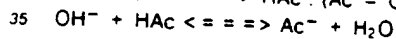
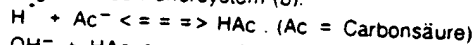
Dadurch wird gleichzeitig erreicht, daß der pH-Wert dieser Lösung im definiert eingestellten Bereich von beispielsweise 7.40 konstant gehalten wird.

Dieses erfindungsgemäße organische Puffersystem steht in Wechselwirkung mit dem Kohlensäure-Bicarbonat-Puffersystem.

Kohlensäure-Bicarbonat-Puffersystem (a):



Organisches Puffersystem (b):



Durch Kombination beider Puffersysteme wird erreicht, daß bei einem Absinken des pCO_2 , also einem Anstieg des pH bei (a), H^+ -Ionen aus (b) freigesetzt werden und dadurch der pH-Wert bzw. pCO_2 konstant gehalten werden.

Vorzugsweise finden als organische Puffersysteme Gemische einer organischen Säure oder deren Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze, insbesondere Carbonsäuren mit einer Kettenlänge von 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, die vornehmlich 1- bis 3-wertig sind, Anwendung und die einen pK-Wert in der ersten oder zweiten oder dritten Stufe im Bereich von 5.0 bis 7.6 aufweisen und einem korrespondierenden Säuren- bzw. Basenpaar dieser Carbonsäuren oder einer anorganischen Base, ausgewählt aus der Gruppe Hydroxid und Phosphat, insbesondere Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumhydroxid oder gegebenenfalls einer anorganischen Säure. Die zur Anwendung kommenden Konzentrationen des Puffergemisches liegen im Bereich von 10 bis 200 mmol/l.

Erfindungsgemäß finden zur Herstellung des Puffergemisches vornehmlich physiologische Carbonsäuren, die im Citratcyclus als Metabolite vorkommen, Anwendung. Insbesondere sind dies Citrat, Isocitrat, Oxalsuccinat, α -Ketoglutarat, Succinat, Fumarat, Malat, Oxalacetat und Pyruvat. Desweiteren können aber auch Aminosäuren, vornehmlich essentielle Aminosäuren oder deren α -Ketoanalogue eingesetzt werden.

Im Citratzyklus (= Krebszyklus nach H. A. Krebs, Oxford, Nobelpreis 1954), in den der Kohlenhydrat-Eiweiß- bzw. Aminosäuren- und Fettstoffwechsel in Form des Pyruvats oder der aktivierten Essigsäure einmünden, nehmen diese Carbonsäuren eine dominierende Schlüsselstellung ein, indem der intermediäre Stoffwechsel dieser Nährstoffe somit über diese Carbonsäuren als Zwischenprodukt abläuft. Durch das beim Abbau entstehende Bicarbonat wird die renale Acidose günstig beeinflusst.

Dieser weitere Vorteil der sekundären (metabolischen) Bicarbonatbildung aus Carbonsäuren des Citrat-cyclus bei der erfindungsgemäßen Verwendung dieser Carbonsäuren als organisches Puffersystem wirkt somit als eine Art 'Nachbrenner'.

Durch diese physiologische Stellung dieser Carbonsäuren des Citratcyclus im Intermediärstoffwechsel ist die pharmakologisch toxische Unbedenklichkeit gewährleistet.

Die vorzugsweise Einstellung des pCO_2 auf wenigstens 66 mm Hg in der Infusions- und Dialysierlösung bei der erfindungsgemäßen Herstellung Calcium und Bicarbonat enthaltender Infusions- und Dialysierlösungen durch die erfindungsgemäße Verwendung eines organischen Puffersystems hat den Vorteil, daß die Carbonatkonzentration (CO_3^{--}) in dieser Lösung extrem niedrig liegt. Bei einer Bikarbonatkonzentration (HCO_3^-) von 35 mmol/l und einem pCO_2 von 66 mm Hg stellt sich nach Gleichung (10) bei einem pK_1 -Wert von 6.1 bei 37° C ein pH-Wert von

$$pH = 6,1 + \log \frac{[35]_{aktiv}}{0,0306 \times 66} = 7,34$$

(Gleichung 11)

ein. Aus Gleichung (7) errechnet sich dann eine Carbonatkonzentration von $[CO_3^{--}] = 0.002$ mmol/l.

Bei einer Ca^{++} -Konzentration von 1.75 mmol/l errechnet sich analog Gleichung (2) ein Konzentrationsprodukt (KP) von

$$KP = [Ca^{++}] \times [CO_3^{--}] = 0.00175 \times 0.000002 = 3.5 \times 10^{-9}$$

$$<< LP_{CaCO_3} = 0.99 \times 10^{-3} \quad (\text{Gleichung 12}).$$

Da KP kleiner ist als das Löslichkeitsprodukt LP_{CaCO_3} besteht keine Gefahr einer Calciumcarbonatpräzipitation.

Erfindungsgemäß wurde weiterhin festgestellt, daß es beim Mischen bekannter basischer Bicarbonat- und saurer Calciumionen enthaltender Elektrolytlösungen zwar berücksichtigt wurde, den pH-Wert im physiologischen Bereich von 7.2 bis 7.6 einzustellen, es jedoch vernachlässigt wurde, zu berücksichtigen, daß sich der beim Mischen bildende CO_2 -Partialdruck, der wie oben ausgeführt, notwendig ist, um eine Calciumcarbonatpräzipitation zu verhindern, gemäß Gleichung (1) erst relativ langsam als Folge der chemischen Reaktion aufbaut und darüberhinaus auch nicht stabil bleibt, da das System offen ist. Dadurch kommt es beim Mischen und anschließend bei der Anwendung (Dialysemaschine) zu mehr oder weniger kurzfristigen Überschreitungen von LP_{CaCO_3} , ausreichend um Calciumcarbonatkristallkeime zu bilden, die je nach weiteren physikalischen Umständen zu Calciumcarbonatausfällungen führen.

Aufgrund des, durch das mit dem organischen Puffersystem eingestellten und konstant gehaltenen pCO_2 , kommt es jedoch bei der erfindungsgemäßen Infusions- und Dialysierlösung zu keiner Zeit zu Überschreitungen des Löslichkeitsproduktes für $CaCO_3$. Selbst wenn in der Infusions- und Dialysierlösung gelöstes CO_2 entweicht, z.B. beim Öffnen des 'Bicarbonat-Calcium-Systems', wird dadurch nicht der pCO_2 erniedrigt, da aufgrund des anwesenden organischen Puffersystems solange ständig H^+ -Ionen freigesetzt werden, bis die Konzentration an CO_2 aus Gleichung (1) nachgeliefert wurde, die entwichen ist.

Eine gebrauchsfertige Infusions- und Dialysierlösung wird erfindungsgemäß so hergestellt, daß in ein organisches Puffergemisch enthaltende, wässrige Lösung (A) die gewünschte Menge Bicarbonationen enthaltende Lösung (B) und anschließend die gewünschte Calciumionen enthaltende Lösung (C) gegeben wird. Gewünschtenfalls können Nicht-Calciumionen-Elektrolytzusätze in (A), (B) oder (C) enthalten sein. Bicarbonat- und Calciumionen können auch direkt in Form ihrer Salze, z.B. als Natriumhydrogencarbonat und als Calciumchlorid in (A) gelöst werden. Umgekehrt kann auch das organische Puffergemisch als Lösung oder als festes Salz zu (B) gegeben werden. Von Bedeutung ist jeweils, daß bei Zugabe von Calciumionen bereits eine wässrige Lösung von (A) und (B) vorliegt.

(A), (B) und (C) können im Bedarfsfall getrennt produziert, in geschlossene Behältnisse abgefüllt und sterilisiert werden und erst vor Gebrauch gemischt werden, oder (A) und (B) werden vorgemischt oder (A) und (C) werden vorgemischt oder (A) und (B) und (C) werden vorgemischt, abgefüllt und sterilisiert.

Die Herstellung und Sterilisation der Teillösungen oder Gemische von (A), (B) und (C) erfolgt nach den für die Herstellung und Sterilisation für Infusions- und Dialysierlösungen bekannten Verfahren.

Erfindungswesentlich ist es dabei, daß der pCO_2 der gemischten Lösungen (A) und (B) über 66 mm

Hg. $[\text{HCO}_3^-]$ über 30 mmol/l und folglich der pH-Wert im physiologischen Bereich von 7,2 bis 7,6 liegen. Einsetzbare organische Puffersysteme sind zum Beispiel: 50 % 0,1 mmol/l Dinatriumcitrat + 50 % 0,1 mmol/l NaOH (pH-Wert = 6,4 ; $\text{pK}_1 = 6,4$), oder anstatt Dinatriumcitrat z.B. Malat ($\text{pK}_2 = 5,1$) oder Succinat ($\text{pK}_2 = 5,6$).

Die gebrauchsfertige erfindungsgemäße Infusions- und Dialysierlösung kann folgende Zusammensetzung aufweisen:

10	Na^+	120 - 154 mmol/l
	K^+	0 - 5 mmol/l
	Mg^{++}	0 - 3 mmol/l
	Ca^{++}	0,5 - 2,5 mmol/l
15	Cl^-	50 - 120 mmol/l
0	HCO_3^-	> 30 mmol/l
20	pCO_2	> 66 mm Hg
	organisches	
	Puffergemisch	10 - 200 mmol/l
25	pH-Wert	7,2 - 7,6

Für den Fall, daß die erfindungsgemäße Infusions- und Dialysierlösung osmotische Eigenschaften aufweisen soll, wie dies z.B. beim Einsatz als Peritonealdialyselösung nötig ist, weist sie einen Gehalt einer osmotisch aktiven Substanz oder Gemische solcher osmotisch aktiven Substanzen in entsprechenden Mengen auf. Osmotisch aktive Substanzen sind z.B. Glucose, Fruktose, Galaktose oder andere Zucker Carbonsäuren, Zuckeralkohole, Glycerin, Zuckerpolymere, Gelatine, Kohlenhydratpolymere, Hydroxyethylstärke, Dextrane, Aminosäuren und deren α -Ketoanalogue und/oder Peptide. In der Praxis wird derzeit insbesondere Glucose in einer Konzentration von 12 bis 50 g/l eingesetzt. Dies führt zu einer Gesamtosmolarität in der Infusions- und Dialysierlösung von etwa 330 bis 700 mosm/l.

Nachfolgendes Beispiel erläutert die Erfindung.

Beispiel:

Es wird eine wässrige 0,1 mol/l Dinatriumcitratlösung in der Weise hergestellt, daß in 1 l Lösung 21,01 g Citronensäuremonohydrat und 200 ml 1 mol/l NaOH enthalten sind. Anschließend wird eine wässrige Lösung (a) eines Puffergemisches, bestehend aus 0,1 mol/l Dinatriumcitratlösung (a) und 0,1 mol/l NaOH-Lösung (b) im Verhältnis 1 : 1 hergestellt. In diesem Puffergemisch werden 76 mmol/l Natriumhydrogencarbonat gelöst. Der pH-Wert dieses Puffergemisches liegt bei 7,3 bis 7,4. Oder es wird eine weitere wässrige Lösung mit der entsprechenden doppelten Menge Natriumhydrogencarbonat hergestellt (Lösung 1b). Der pCO_2 der gemischten Lösung liegt über 66 mm Hg, kann aber auch gewünschtenfalls über eine Veränderung des pH-Wertes, gegebenenfalls durch Hinzufügen oder Weglassen von (a) oder (b) auf 7,2 bis 7,6, exakt eingestellt bzw. erhöht werden.

Es wird eine zweite Calciumionen, Glukose und Elektrolyte enthaltende wässrige Lösung hergestellt (Lösung 2).

	Zusammensetzung:	$\text{CaCl}_2 \times 2 \text{ H}_2\text{O}$	3,5 mmol/l
		$\text{MgCl}_2 \times 6 \text{ H}_2\text{O}$	1,0 mmol/l
55		NaCl	100 mmol/l
		Glucose	30 g/l

Gegebenenfalls kann der pH-Wert dieser Lösung 2 durch hinzufügen einer geringen Menge HCl oder einer anderen Säure auf 5.0 bis 6.8 eingestellt werden, um bei einer eventuellen Hitzesterilisation einer chemischen Umsetzung von Glucose vorzubeugen.

Lösung 1, Lösung 1b (oder ein Gemisch aus Lösung 1 und 1b) und Lösung 2 können

5 a) pyrogenfrei filtriert und getrennt in geschlossene Behältnisse, vorteilhafterweise in einen Doppelkammerbeutel, dessen Kammern durch eine aufbrechbare Verbindungseinrichtung miteinander in Verbindung gebracht werden können, abgefüllt und danach hitzesterilisiert werden. Es können jedoch auch die Lösungen 1, 1b und 2 separat in einen Dreikammerbeutel abgefüllt werden. Vor Anwendung werden die Lösungen im Doppelkammerbeutel oder Dreikammerbeutel dadurch gemischt, daß nach Aufbrechen der Verbindungseinrichtung durch Druck auf eine Beuteilkammerhälfte beide Lösungen im Fall des Doppelkammerbeutelssystems ineinander übergeführt werden. Im Fall des Dreikammerbeutelssystems wird zuerst Lösung 1 und 1b gemischt und anschließend Lösung 2.

Oder

b) in einem geschlossenen Behältnis gemischt, pyrogenfrei filtriert und sterilisiert werden.

15 Nach a) oder b) ist die Infusions- und Dialysierlösung z.B. als Peritonealdialysierflüssigkeit einsetzbar und weist folgende Zusammensetzung auf:

20	Na ⁺	138	mmol/l
	Mg ⁺⁺	0,5	mmol/l
	Ca ⁺⁺	1,75	mmol/l
	Cl ⁻	ca. 70 - 90	mmol/l
25	Glukose	15	g/l
	HCO ₃ ⁻	> 30	mmol/l
	pCO ₂	> 66	mm Hg
30	organisches		
	Puffergemisch	50	mmol/l
	pH-Wert	7,3 - 7,4	
35	theoretische		
	Osmolarität	ca. 360	mosm/l

Die gebrauchsfertige Lösung weist langfristig keine Ausfällungen von CaCO₃ auf.

40 Patentansprüche

1. Infusions- und Dialysierlösung, enthaltend Bicarbonat und Calciumionen und gegebenenfalls weitere Elektrolyte und Zusatzstoffe.

dadurch gekennzeichnet,

45 daß die gebrauchsfertige Infusions- und Dialysierlösung einen Gehalt eines physiologischen organischen Puffergemisches in einer Konzentration von 10 bis 200 mmol/l aufweist, der den CO₂-Partialdruck in dieser Infusions- und Dialysierlösung konstant über 66 mm Hg hält und der Bicarbonatengehalt wenigstens 30 mmol/l beträgt.

50 2. Infusions- und Dialysierlösung, enthaltend Bicarbonat- und Calciumionen und gegebenenfalls weitere Elektrolyte und Zusatzstoffe.

dadurch gekennzeichnet,

55 daß die gebrauchsfertige Infusions- und Dialysierlösung einen Gehalt eines physiologischen organischen Puffergemisches in einer Konzentration von 10 bis 200 mmol/l aufweist, der den pH-Wert dieser Infusions- und Dialysierlösung konstant im Bereich von 6.8 bis 7.6 hält und der Bicarbonatengehalt wenigstens 30 mmol/l beträgt.

3. Infusions- und Dialysierlösung nach einem der Patentansprüche 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet,**

daß als physiologisches Puffergemisch organische Carbonsäuren bzw. deren Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze, insbesondere Carbonsäuren mit einer Kettenlänge von 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, deren pK-Wert im Bereich von 5,0 bis 7,6 liegt und dem korrespondierenden Säuren- bzw. Basenpaar dieser Carbonsäuren oder einer anorganischen Base, ausgewählt aus der Gruppe Hydroxid und Phosphat, insbesondere Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumhydroxid, eingesetzt werden.

4. Infusions- und Dialysierlösung nach einem der Patentansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß die im organischen Puffergemisch zur Anwendung kommenden Carbonsäuren bzw. deren Salze ausgewählt sind aus der Gruppe Citrat, Isocitrat, Oxalsuccinat, α -Ketoglutarat, Succinat, Fumarat, Malat, Oxalacetat und Pyruvat oder aus der Gruppe Aminosäuren oder aus der Gruppe der α -Ketoanalogen von Aminosäuren.
5. Infusions- und Dialysierlösung nach einem der Patentansprüche 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß der pH-Wert im physiologischen Bereich von 7,2 bis 7,6, vorzugsweise 7,3 bis 7,4 liegt.
6. Verfahren zur Herstellung einer Infusions- und Dialysierlösung nach einem der Patentansprüche 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß ein zweites Nicht-Bicarbonat-Puffersystem in Wechselwirkung mit dem Bicarbonat-Puffersystem steht, daß der pCO_2 konstant über 66 mm Hg liegt, sowie der Bicarbonatgehalt wenigstens 30 mmol/l beträgt und 0,5 bis 2,0 mmol/l Calciumionen aufweist.



Eur päisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 91 10 0318

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.5)
A	WO-A-8 600 239 (VEECH) * Seite 2, Zeile 20 - Seite 4: Ansprüche 2-4, 9 *	1-6	A 61 M 1/16 A 61 K 33/14
A.D	EP-A-0 086 553 (VELTMAN) * Ansprüche 1, 5, 6, 10; Figur 1 * * Beispiel 1 *	1-3.5.6	
A	ASAI O TRANSACTIONS, vol. 32, no. 1, 1986, HAGER-STOWN, MD US Seiten 422 - 424; M. Feriani et al.: "Buffer Balance in Bicarbonate Hemofiltration" * Seiten 422 - 423, linke Spalte * * Tabelle 1 *	1,2.5	
A	EP-A-0 347 714 (FRESENIUS AG) * Seite 4, Zeilen 7 - 30: Ansprüche 1, 2, 12-14 *	1,3.4	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.5)
			A 61 M A 61 K
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort Berlin		Abschlußdatum der Recherche 08 April 91	Prüfer MICHELS N.
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X: von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y: von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A: technologischer Hintergrund O: nichtschriftliche Offenbarung P: Zwischenliteratur T: der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E: älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D: in der Anmeldung angeführtes Dokument L: aus anderen Gründen angeführtes Dokument S: Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument			

09/17/92 13:41 512 472 4591

RALPH MCELROY

002

European Patent No. 437,274 A1

*re
Bicarbonate PD
Solutions*

Translated from German by the Ralph McElroy Co., Custom Division
P. O. Box 4828, Austin, Texas 78765 USA

SEP 17 '92 13:42

512 472 4591 PAGE.002

1

Code: 1084-16355

EUROPEAN PATENT OFFICE
EUROPEAN PATENT NO. 437,274 A1

Int. Cl.: A 61 M 1/16
Application No.: A 61 K 33/14
91100318.4
Filing Date: January 11, 1991
Priority:
Date: January 12, 1990
Country: DE
No.: 4000789
Publication Date of the
Application: July 17, 1991
Bulletin 91/29
Contractual countries named: AT, BE, CH, DE, DK,
ES, FR, GB, GR, IT, LI,
NL, SE

INFUSION AND DIALYSIS SOLUTION CONTAINING BICARBONATE
AND CALCIUM

Applicant: Nephro-Medica
Pharmazeutische
Vertriebsgesellschaft mbH
Sudetenstrasse 20,
W-6307 Linden (DE)
Inventor: Dr. Eckhard Zimmermann
Wilhelm Leuschner Strasse
14, W-6800 Mannheim 1
(DE)

Described is an infusion and dialysis solution containing bicarbonate and calcium ions with electrolyte concentrations in physiological amounts, and possibly other additives, as well as the use of a physiological buffer mixture in this infusion and dialysis solution, to maintain the CO₂ partial pressure at a constant level above 66 mm Hg and the pH value constant in the physiological range of 7.2-7.4, thus preventing calcium carbonate precipitation, or the use of a physiological buffer mixture for producing a stable infusion and dialysis solution containing bicarbonate and calcium ions.

The invention concerns an infusion and dialysis solution containing bicarbonate and calcium ions with electrolyte concentrations in physiological amounts, and possibly other additives, as well as the use of a physiological buffer mixture in this infusion and dialysis solution, to maintain the CO₂ partial pressure at a constant level 66 mm Hg and the pH value constant in the physiological range of 7.2-7.4, thus preventing calcium carbonate precipitation, or the use of a physiological buffer mixture for producing a stable infusion and dialysis solution containing bicarbonate and calcium ions.

Patients with chronic renal insufficiency and dialysis patients generally present a metabolic acidosis (uremic acidosis). The diminished liberation of hydrogen ions (H⁺) with a restricted renal function is responsible for this. This acidosis is characterized by a reduced blood pH value (below 7.38), a diminished standard bicarbonate, and a base deficit. The metabolic consequences of acidosis are a stimulation of the

3

protein catabolism, especially due to a stimulation of the catabolism of branched-chain amino acids such as leucine, and a stimulation of the parathormone (PTH) secretion associated with a bone decalcification and induction of a hyperphosphatemia.

Metabolic (nonrespiratory) acidosis can, except in renal insufficiency, be the cause of disturbances in the acid-base balance, [namely,] as ketoacidosis in diabetes mellitus, hunger, branched-chain disease, and isovaleric acidemia; as lactate acidosis in oxygen deficiency and glycogen storage disease (type I); as formate acidosis after methanol poisoning; or a subtractive acidoses in the case of diarrhea and vomiting.

Metabolic acidosis represents an absolute therapeutic indication if it decompensates and is manifested by hyperventilation, nausea, somnolence, or an increase in the serum potassium level. The standard bicarbonate level in the serum is then usually below 15 mmol/L.

Correction of acidosis has been attempted to date by the passage of H^+ ions from the blood into the dialysate in dialysis patients, and by the diffusion of buffer substances, or substances whose metabolites form buffer substances from the lavage solution (in dialysis patients) or infusion solution in general, into the blood. There is also the possibility, in dialysis patients and nondialysis patients, of correcting the acid-base balance through the peroral administration of H^+ -ion-neutralizing substances. A sodium hydrogen carbonate solution, but without calcium ions, has proven in practice to be capable of correcting acidosis in intravenously administered infusion solutions.

4

After sodium carbonate was first used as a buffer in dialysis and lavage solutions, acetate was introduced in the mid-1960's as a dialysate buffer because it, together with calcium, was stable in the solution, in contrast to bicarbonate, if the pH value of the solution was not lowered with, e.g., oxycarbon [compounds]. Acetate acts as a buffer because it is predominantly metabolized in the liver to bicarbonate (physiological buffer in the blood). Lactate, which is used in lavage solutions for continuous ambulant peritoneal dialysis (CAPD), is also subject to a similar catabolism. In any case, the desired catabolism of acetate or lactate is not satisfactorily assured in all patients, or the concentrations necessary for adequate bicarbonate formation is not realized in practice. An acetate overload leads to circulatory problems.

The then as now uncontrollable stability of bicarbonate-containing dialysis solutions was the reason for replacement of the buffer substances, especially due to the problem of calcium carbonate precipitation in these solutions.

Another, newer method is bicarbonate dialysis, in which bicarbonate is again used as the buffer. However, two dialysis concentrates, one of which (basic solution) contains bicarbonate and NaCl, and the other (acidic solution) containing calcium and other electrolytes along with acetic acid or acetate, are used for this purpose. These two concentrates are continuously mixed immediately before use, because otherwise calcium carbonate again precipitates. The precipitation of small amounts of calcium carbonate cannot be avoided with this method either, by which undesirable lime deposits regularly occur in the dialysis machine

when used in practice. Another disadvantage of bicarbonate concentrates is a pyrogenic loading of such concentrates, thoroughly documented in the scientific literature, which can lead to anaphylactic reactions in dialysis patients.

Bicarbonate salts, such as calcium carbonate, sodium hydrogencarbonate (natron), or sodium carbonate are used as oral H^+ -neutralizing substances, along with magnesium or aluminum hydroxides. The shortcoming of these substances in administrations for acidosis therapeutics is the associated high loading of the organism with the corresponding metal proportions of these compounds (calcium, sodium, magnesium, or aluminum). The familiar pathological pictures resulting from this are, e.g., hypercalcemia and nephrocalcinosis, hypernatremia and hypertension, and hypermagnesemia and aluminum loading, which can lead to the familiar pathological picture of uremic encephalopathy. Milder acidosis cases are also treated orally with citrate or gluconate salts, primarily as calcium salts. However, the use of the latter substances is not adequate in moderate and severe acidoses and in chronic acidosis therapy (chronic renal insufficiency).

Infusion solutions for acidosis therapy contain carbonates, such as sodium hydrogencarbonate or other buffers active in the basic range, such as the tris buffer.

According to the medical requirements on infusion and dialysis solutions for the treatment of chronic acidosis, especially in dialysis patients, such a solution must usually contain calcium ion concentrations of about 1.75 mmol/L and bicarbonate ion concentrations of at least 30 mmol/L, possibly

6

with other electrolytes in blood-physiological amounts and additives to obtain an efficacious long-term antiacidosis effect, causing no other disturbances in the electrolyte balance. Due to such necessarily high calcium and bicarbonate concentrations, exceeding the solubility product of calcium and carbonate, and thus the precipitation of calcium carbonate in the solution, occurs, favored by the type and use or application of these solutions, and results in technical (calcification of the dialysis machines) and medical (reduction in the free and thus available calcium and bicarbonate ion concentration) problems.

The precipitation of calcium carbonate in aqueous solutions containing calcium ions and bicarbonate ions can be chemically explained as follows.

Calcium, but also other divalent cations such as magnesium, is a hardness former, i.e., it forms insoluble salts with other divalent anions such as carbonate. Calcium ions thus react with carbonate ions independently of the ion concentration according to the reaction equation



to form insoluble calcium carbonate. This reaction step is dependent on the solubility product LP , the pH value of the solution, the temperature, and the pressure.

The solubility product LP_{CaCO_3} for calcium carbonate is defined as the product of the calcium and carbonate ion

7

concentration and is found in the pertinent chemical tables, such as the Handbook of Chemistry and Physics. Publisher: Weast, R. C., CRC Press, Cleveland, 1974.

$$LP_{CaCO_3} = (Ca^{++}) \times (CO_3^{--}) = 0.99 \times 10^{-4} \text{ (at } 15^\circ\text{C)} \\ \text{(equation 2).}$$

This means that with a further increase in one of the concentrations, insoluble calcium carbonate precipitates out (saturated solution).

For magnesium, we have $LP_{MgCO_3} = 2.6 \times 10^{-5}$ (at 12°C), which is considerably greater than LP_{CaCO_3} , such that carbonate precipitations in infusion and dialysis solutions containing calcium and magnesium ions are caused only by calcium.

The influence of the pH value on equation (1) is evident from the Henderson-Hasselbalch equation:

$$pH = pK + \log (\text{conjugated base})/(\text{acid}) \quad \text{(equation 3).}$$

In the case of a carbon dioxide-bicarbonate buffer system, an equilibrium sets in according to the following reaction equation:



In a basic medium, equation (4) is shifted to the right and $2H_2O$ are formed from $2OH^-$ (base) + $2H^+$ (from the reaction

8

equation); the danger of calcium carbonate precipitation is increased due to a persistently high carbonate proportion (CO_3^{2-}) (cf. equation 1).

In an acidic medium, equation (4) is shifted to the left and carbon dioxide (CO_2) is released; the CO_3^{2-} concentration is reduced.

In the first dissociation step relative to the Henderson-Hasselbalch equation, HCO_3^- (bicarbonate = hydrogen carbonate) is the conjugated base and CO_2 (carbon dioxide) is the acid, where carbon dioxide is indicated by CO_2 and H_2CO_3 (carbonic acid), because at 37°C , for example, only $1/400$ of the total carbon dioxide is in the hydrated form as H_2CO_3 . The following equation is thus valid

$$(\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{CO}_3) = (\text{CO}_2) \quad (\text{equation 5}).$$

In the second dissociation step, CO_3^{2-} (carbonate) is the conjugated base and HCO_3^- (hydrogen carbonate) is the acid.

From equation (3), we thus have for a carbon dioxide/bicarbonate-buffer system in the first stage:

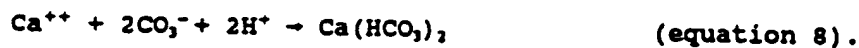
$$\text{pH} = \text{pK}_1 + \log (\text{HCO}_3^- / (\text{CO}_2)), \text{ where } \text{pK}_1 = 6.4 \text{ (at } 25^\circ\text{C)} \quad (\text{equation 6})$$

and in the second stage:

$$\text{pH} = \text{pK}_2 + \log (\text{CO}_3^{2-} / (\text{HCO}_3^-)), \text{ where } \text{pK}_2 = 10.3 \text{ (at } 25^\circ\text{C)} \quad (\text{equation 7}).$$

9

It is clear that equations (6) and (7) that the carbonate concentration is determined by the bicarbonate concentration and the pH value, and inversely the pH value is determined by the carbonate or bicarbonate concentration. At the same time, it is clear that with a sufficiently low pH value, i.e., an H^+ excess, a precipitation of calcium carbonate is inhibited in that, analogously to equation (1), not calcium carbonate, but the readily soluble calcium hydrogencarbonate is formed according to the following reaction equation:



The temperature influences the level of the pK value inversely proportionally, i.e., with an increasing temperature, the pK value drops, and thus the pH value. A value of 6.4 at 25°C is found in the scientific tables for the pK_1 value given in equation (6), and a value of 6.1 is found at 37°C.

The activity of the dissolved CO_2 acquires particular significance because, according to the definition of the pK values, the activity coefficients (= solubility coefficient α) are used for their determination. Carbonic acid breaks down into water and CO_2 , which, dissolved in water, induces a carbon dioxide partial pressure pCO_2 . The solubility coefficient for CO_2 in water is [illegible] $pCO_2 = 0.0306 \text{ mmol/mm Hg (1 Pa = } 7.3 \times 10^{-3} \text{ mm Hg)}$,
or

$$(CO_2)_{\text{active}} = 0.0306 \times pCO_2 \quad (\text{equation 9}).$$

10

Equation (6) thus acquires the form

$$\text{pH} = \text{pK}_1 + \log (\text{HCO}_3^-)_{\text{active}} / 0.0306 \times \text{pCO}_2,$$

where $\text{pK}_1 = 6.4$ (25°C) (equation 10).

It is evident from equation (8) that through a lowering of the pCO_2 , the pH value in the solution increases. The equilibrium represented in equation (4) is thus shifted in favor of an increase in the CO_3^{2-} concentration, by which the solubility product $\text{LP}_{\text{CaCO}_3}$ for calcium carbonate is exceeded, resulting in the precipitation of calcium carbonate.

From the state of the art, dialysis fluids containing bicarbonate as a buffer have been produced for several years in the process of blood purification (hemodialysis with related processes and peritoneal dialysis), such that a basic bicarbonate concentrate and an acidic electrolyte concentrate containing calcium ions are held in separate containers. These two solutions are mixed immediately prior to use. However, the precipitation of calcium carbonate occurs even with this type of production and it is immediately used either as a dialysis fluid in hemodialysis machines, or as a dialysis fluid for peritoneal dialysis, if the calcium concentration is necessarily about 1.75 mmol/L and the bicarbonate concentration is above 30 mmol/L. Technically, this results in disturbances in the dialysis operation due to calcification of the dialysis machines and, medically, results in an inadequate acidosis correction and insufficient supply of calcium ions.

11

Furthermore, a number of scientific publications and patents are known that deal with the production of infusion and dialysis solutions containing calcium and bicarbonate. It is common to all the publications that the use of two separate solutions, a basic bicarbonate concentrate and an acidic electrolyte solution containing calcium ions, is proposed. The pH value is then set in the physiological range of about 7.4 by mixing appropriate proportions of these two solutions. Pertinent patents for the production of such solutions are, e.g., EP-OS 086,553, EP-OS 161,471, DE-OS 31 46 425, and EP-OS 022,922. It is common to all publications that they propose no influence of the pCO_2 or the pH value of the bicarbonate solution.

In medical and scientific circles, stable buffer solutions containing calcium and bicarbonate, such as the Krebs bicarbonate buffer, have been routinely produced and used for decades, so calcium carbonate precipitation is prevented by continuous gassing of the solution with CO_2 .

The maintenance of a sufficiently high pCO_2 is thus essential here. This is facilitated by the continuous gassing in an open system, quite in contrast to closed systems, which are obligatory in the application of infusion and dialysis solutions. However, such so-called closed systems, like plastic containers for infusion and dialysis solutions, are characterized for the most part by the fact that they are partially permeable to gases, thus also to CO_2 . More or less CO_2 is thus released, e.g., in the storage of infusion and dialysis solutions. Finally, however, in the use of such solutions, e.g., after the mixing of the above dialysis solutions, the closed system is opened and CO_2 is

12

released. The $p\text{CO}_2$ is consequently reduced, the pH value increases, and thus the danger of calcium carbonate precipitation is increased.

It is evident from equation (10) that the pH value of the solution is reduced by the continuous CO_2 gassing and thus, as already mentioned, soluble calcium hydrogencarbonate forms. As is known, an acidification of the solution is thus involved. Of course, this acidification can also occur with mineral acids such as hydrochloric acid (HCl) or with organic acids such as acetic acid and lactic acid. The disadvantage with such a process resides in the fact that it is not the pH value of the solution, but the $p\text{CO}_2$, that is responsible in the final analysis for the stability of the solution. This means that with the unavoidable release of CO_2 , e.g., with the opening of the system, the pH value increases further due to a drop in the $p\text{CO}_2$, i.e., the reaction equilibrium according to equation (4) is shifted to the right, by which more carbonate forms (danger of calcium carbonate precipitation). After the proton-donor capacity of the acids added is exhausted, i.e., with the corresponding CO_2 release, exceeding the LP_{CO_2} , obligatorily occurs.

When HCl is used to acidify bicarbonate-containing infusion and dialysis solutions, there is also the danger of inducing hyperchloridemia in patients with the intracorporeal administration of such infusion and dialysis solutions because, according to experience, such infusion and dialysis solutions have Cl^- concentrations above 120 mmol/L (normal blood value = 97-108 mmol/L).

13

In this respect, it is clear that the causal problems in the production of a stable infusion and dialysis solution containing calcium ions and bicarbonate ions lie in maintaining the pCO_2 in a range that assures that no calcium carbonate precipitation occurs.

The purpose of the present invention is thus to make available a process for the production of infusion and dialysis solutions containing calcium and bicarbonate in which there is no danger of calcium carbonate precipitation in the ready-for-use infusion and dialysis solution during application, and at the same time a sufficiently high bicarbonate concentration is assured in the infusion and dialysis solution to be able to treat metabolic acidosis efficaciously in the long term, also assuring that a sufficiently high calcium ion concentration of about 1.75 mmol/L is present in the infusion and dialysis solution.

The problem is solved through the fact that the ready-for-use infusion and dialysis solution, containing calcium and bicarbonate and possibly other electrolytes or additives, has a physiological organic buffer mixture present in a concentration so that the pCO_2 in this infusion and dialysis solution is constantly above 66 mm Hg, the bicarbonate ion content is at least 30 mmol/L, and the calcium ion concentration is about 1.75 mmol/L or less if desired.

According to the process, the solution to the problem resides in the fact that, due to the constant presence of a non-carbon dioxide-bicarbonate buffer system in the form of an organic physiological buffer system, possibly with the release of CO_2 , such as with the opening of the container holding the

14

infusion and dialysis solution, or in the form of the diffusion of CO_2 through the plastic materials of the container, CO_2 is continuously supplemented due to an H^+ release or an OH^- absorption by the organic buffer system (cf. equation (4)).

It is thus simultaneously observed that the pH value of this solution is maintained at a constant level within a definitively set region of 7.40, for example.

This organic buffer system according to the invention interacts with the carbonic acid-bicarbonate buffer system.

Carbonic acid-bicarbonate buffer system (a):

$\text{H}^+ + \text{HCO}_3^- \rightleftharpoons \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$, i.e., the pCO_2 increases in the acids

$\text{OH}^- + \text{CO}_2 \rightleftharpoons \text{HCO}_3^-$ i.e., the pCO_2 decreases in the bases

Organic buffer system (b):

$\text{H}^+ + \text{Ac}^- \rightleftharpoons \text{HAc}$ (Ac = carboxylic acid)

$\text{OH}^- + \text{HAc} \rightleftharpoons \text{Ac}^- + \text{H}_2\text{O}$

As a result of the combination of the two buffer systems, with a decrease in the pCO_2 , thus an increase in the pH in (a), H^+ ions are released from (b) and the pH value or the pCO_2 is thus maintained at a constant level.

Mixtures of an organic acid or its sodium, potassium, magnesium, or calcium salts, especially carboxylic acids with a chain length of 3-8 carbon atoms, which are mainly uni- to

15

trivalent, are preferably used as the organic buffer systems; they should also have a pK value in the first, second, or third stage in the range of 5.0-7.6 and a corresponding acid or base pair of these carboxylic acids, or an inorganic base, selected from the groups of hydroxides and phosphates, especially sodium, potassium, magnesium, or calcium hydroxide, or possibly an inorganic acid. The concentrations of the buffer mixture used are in the range of 10-200 mmol/L.

According to the invention, primarily physiological carboxylic acids that are present in the citrate cycle as metabolites are used for the production of the buffer mixture. In particular, they are citrate, isocitrate, oxalosuccinate, α -ketoglutarate, succinate, fumarate, malate, oxaloacetate, and pyruvate. However, amino acids, primarily essential amino acids or their α -keto analogues, can also be used.

In the citrate cycle (= Krebs cycle according to H. A. Krebs, Oxford, Nobel prize, 1954), in which the carbohydrate albumin or amino acid and fat metabolism enter in the form of pyruvate or the activated acetic acid, these carboxylic acids assume a dominant or key position in that the intermediary metabolism of these nutrients thus proceeds through these carboxylic acids as intermediate products. Renal acidosis is favorably influenced by the bicarbonate formed during catabolism.

This additional advantage of the secondary (metabolic) bicarbonate formation from carboxylic acids of the citrate cycle, during the use of these carboxylic acids as an organic buffer system according to the invention, thus acts as a type of "afterburner."

16

Due to this physiological position of these carboxylic acids of the citrate cycle in the intermediary metabolism, the toxicological innocuousness is pharmacologically assured.

The preferred setting of the $p\text{CO}_2$ to at least 66 mm Hg in the infusion and dialysis solution during the production of infusion and dialysis solutions containing calcium and bicarbonate by the use, according to the invention, of an organic buffer system has the advantage that the carbonate concentration (CO_3^{2-}) is extremely low in this solution. With a bicarbonate concentration (HCO_3^-) of 35 mmol/L and a $p\text{CO}_2$ of 66 mm Hg, the following pH value sets in according to equation (10) with a pK_1 value of 6.1 at 37°C.

$$\text{pH} = 6.1 + \log (35)_{\text{active}} / 0.0306 \times 66 = 7.34$$

(equation 11).

A carbonate concentration of (CO_3^{2-}) = 0.002 mmol/L is then calculated from equation (7).

The following concentration product (KP) is calculated analogously to equation (2) with a Ca^{++} concentration of 1.75 mmol/L.

$$\begin{aligned} \text{KP} &= (\text{Ca}^{++}) \times (\text{CO}_3^{2-}) = 0.00175 \times 0.000002 = 3.5 \times 10^{-9} \\ < \text{LP}_{\text{CaCO}_3} &= 0.99 \times 10^{-8} \end{aligned} \quad (\text{equation 12}).$$

Since KP is smaller than the solubility product $\text{LP}_{\text{CaCO}_3}$, there is no danger of a calcium carbonate precipitation.

17

According to the invention, it was further established that it was indeed considered, during the mixing of the familiar electrolyte solutions containing basic bicarbonate and acidic calcium ions, to adjust the pH value in the physiological range of 7.2-7.6, but it was neglected to consider that the CO_2 partial pressure building up during mixing is, as indicated above, necessary to prevent calcium carbonate precipitation, [actually] building up, according to equation (1), at first relatively slowly as a result of the chemical reaction and also remaining unstable because the system is open. A more or less short-term exceeding of the LP_{CO_2} , sufficient to form calcium carbonate crystal nuclei that results in calcium carbonate precipitation depending on further physical circumstances, thus occurs during the mixing, then with use [of the dialysis machine].

Because the pCO_2 is adjusted and maintained at a constant level with the organic buffer system, exceeding the solubility product for CaCO_3 never occurs in the infusion and dialysis solution according to the invention. Even if the CO_2 dissolved in the infusion and dialysis solution is released, e.g., with the opening of the "bicarbonate-calcium system," the pCO_2 is thus not lowered because H^+ ions are released due to the organic buffer system present until the concentration of CO_2 that was released is resupplied, as shown by equation (1).

A ready-for-use infusion and dialysis solution is produced according to the invention by introducing solution (B), containing the desired amount of bicarbonate ions, into an aqueous solution (A) containing an organic buffer mixture, then the solution (C) containing the desired calcium ions. If

18

desired, noncalcium-ion-electrolyte additives can be contained in (A), (B), or (C). Bicarbonate and calcium ions can also be dissolved directly in the form of their salts, e.g., as sodium hydrogencarbonate and as calcium chloride, in (A). Inversely, the organic buffer mixture can also be introduced as a solution or as a solid salt in (B). It is essential that an aqueous solution of (A) and (B) is already present when the calcium ions are added.

(A), (B), and (C) can be produced separately if necessary, charged into closed containers, and sterilized and mixed only prior to use; alternatively, (A) and (B) are premixed, (A) and (C) are premixed, or (A), (B), and (C) are premixed, then loaded and sterilized.

The production and sterilization of the partial solutions or mixtures of (A), (B), and (C) take place according to the familiar processes for the production and sterilization of infusion and dialysis solutions.

It is essential to the invention that the $p\text{CO}_2$ of the mixed solutions (A) and (B) is above 66 mm Hg, that $[\text{HCO}_3^-]$ is above 30 mmol/L, and that consequently the pH value is in the physiological range of 7.2-7.6.

Organic buffer systems that can be used are, e.g., 50% 0.1 mmol/L of disodium citrate + 50% of 0.1 mmol/L of NaOH (pH value = 6.4; $pK_3 = 6.4$) or, instead of disodium citrate, e.g., malate ($pK_2 = 5.1$) or succinate ($pK_2 = 5.6$) can be used.

The ready-for-use infusion and dialysis solution can have the following composition:

19

Na ⁺	120-154 mmol/L
K ⁺	0-5 mmol/L
Mg ⁺⁺	0-3 mmol/L
Ca ⁺⁺	0.5-2.5 mmol/L
Cl ⁻	50-120 mmol/L
HCO ₃ ⁻	>30 mmol/L
pCO ₂	>60 mm Hg
Organic buffer mixture	10-200 mmol/L
pH value	7.2-7.6

When the infusion and dialysis solution according to the invention should have osmotic properties, as is necessary in its application as a peritoneal dialysis solution, it contains an osmotically active substance or mixtures of such osmotically active substances in appropriate amounts. Osmotically active substances are, e.g., glucose, fructose, galactose, or other sugars, carboxylic acids, sugar alcohols, glycerin, sugar polymers, gelatins, carbohydrate polymers, hydroxyethylstarches, dextrans, and amino acids and their α -keto-analogues and/or peptides. Glucose in particular is currently used at a concentration of 12-50 g/L in practice. This leads to an overall molarity in the infusion and dialysis solution of about 330 to 700 mosm/L.

The following example illustrates the invention.

20

EXAMPLE:

An aqueous 0.1 mol/L disodium citrate solution is produced such that 21.01 g of citric acid monohydrate and 200 mL of 1 mol/L of NaOH are contained in a 1:1 solution. An aqueous solution (solution 1) of a buffer mixture, consisting of 0.1 mol/L of disodium citrate solution (a) and 0.1 mol/L of NaOH solution (b), is then produced at a ratio of 1:1. 76 mmol/L of sodium hydrogencarbonate are dissolved in this mixture. The pH value of this buffer mixture is 7.3-7.4. Alternatively, another aqueous solution is produced with twice the corresponding amount of sodium hydrogencarbonate (solution 1b). The pCO₂ of the mixed solution is above 66 mm Hg, but can also if desired be adjusted exactly at 7.2-7.6 or raised by modifying the pH value, possibly through the addition or omission of (a) or (b).

A second aqueous solution containing calcium ions, glucose, and electrolytes is produced (solution 2).

Composition:	CaCl ₂ x 2H ₂ O	3.5 mmol/L
	MgCl ₂ x 6H ₂ O	1.0 mmol/L
	NaCl	100mmol/L
	Glucose	30 g/L

If necessary, the pH of this solution 2 can be adjusted to 5.0-6.8 by adding a small amount of HCl or other acid to prevent the chemical conversion of glucose during a possible heat sterilization.

21

Solution 1, solution 1b (or a mixture of solutions 1 and 1b), and solution 2 can be (a) filtered separately and nonpyrogenically in closed containers, advantageously in a double-chambered bag, whose chambers can be connected with each other by a breakable connecting device, filled, then heat-sterilized. However, solutions 1, 1b, and 2 can be charged separately into a three-chambered bag. Prior to use, the solutions are mixed in the double-chambered bag or three-chambered bag in that, after breaking the connecting device by pressure on a bag chamber, half of both solutions is transferred into the other in the case of the double-chambered bag system. In the case of the three-chambered bag system, solutions 1 and 1b are first mixed, then solution 2, or

(b) mixed in a closed container, nonpyrogenically filtered, and sterilized.

According to (a) and (b), the infusion and dialysis solution can be used as a peritoneal dialysis fluid and has the following composition:

Na ⁺	138 mmol/L
Mg ⁺⁺	0.5 mmol/L
Ca ⁺⁺	1.75 mmol/L
Cl ⁻	about 70-90 mmol/L
Glucose	15 g/L
HCO ₃ ⁻	>30 mmol/L
pCO ₂	>66 mm Hg
organic buffer mixture	50 mmol/L
pH value	7.3-7.4
theoretical osmolarity	about 360 mosm/L

The ready-for-use solution presents no precipitation of CaCO_3 in the long term.

PATENT CLAIMS:

1. Infusion and dialysis solution containing bicarbonate and calcium ions, and possibly other electrolytes and additives, characterized in that the ready-for-use infusion and dialysis solution contains a physiological organic buffer mixture at a concentration of 10-200 mmol/L, which maintains the CO_2 partial pressure in this infusion and dialysis solution at a constant level, above 66 mm Hg, and contains at least 30 mmol/L of bicarbonate ions.

2. Infusion and dialysis solution containing bicarbonate and calcium ions, and possibly other electrolytes and additives, characterized in that the ready-for-use infusion and dialysis solution contains a physiological organic buffer mixture at a concentration of 10-200 mmol/L, which maintains the pH value of this infusion and dialysis solution at a constant level of 6.8-7.6, with a bicarbonate ion content of at least 30 mmol/L.

3. Infusion and dialysis solution according to Claim 1 or 2, characterized in that organic carboxylic acids or their sodium, potassium, magnesium, or calcium salts, in particular carboxylic acids with a chain length of 3-8 carbon atoms whose pK value is 5.0-7.6, and the corresponding acid or base pair of these carboxylic acids or an inorganic base, selected from a group of hydroxides and phosphates, in particular sodium,

23

potassium, magnesium, or calcium hydroxide, can be used as the physiological buffer mixture.

4. Infusion and dialysis solution according to one of Claims 1-3, characterized in that the carboxylic acids or their salts used in the organic buffer mixture are selected from the group of citrate, isocitrate, oxalosuccinate, α -keto-glutarate, succinate, fumarate, malate, oxaloacetate, and pyruvate, or from the group of amino acids or the group of α -keto-analogue of amino acids.

5. Infusion and dialysis solution according to one of Claims 1-4, characterized in that the pH value is in the physiological range of 7.2-7.6, preferably 7.3-7.4.

6. Method for the production of an infusion and dialysis solution according to one of Claims 1-5, characterized in that a second nonbicarbonate buffer system is in interaction with the bicarbonate buffer system, that the pCO_2 is constant above 66 mm Hg, and the bicarbonate content is at least 30 mmol/L with 0.5-2.0 mmol/L of calcium ions.

European Patent
Office

Application Number

EP 91 10 0318

EUROPEAN SEARCH REPORT

DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			
Category	Citation of document with indication where appropriate, of relevant passages	Relevant to claim	CLASSIFICATION OF THE APPLICATION (Int Cl ⁶)
A	WO-A-8 600 239 (VEECH) page 2, line 20 - page 4, Claims 2-4, 9	1-6	A 61 M 1/16 A 61 K 33/14
A.D	EP-A-0 086 553 (VELTMAN) Claims 1, 5, 6, 10; Figure 1 * Example 1 *	1-3.5.6	
A	ASAIO TRANSACTIONS, vol. 32, no. 1, 1986, HAGER-STOWN, MD USpages 422-424; M. Feriani et al.: "Buffer Balance in Bicarbonate Hemofiltration" pages 442-423, left column, * Table 1 *	1.2.5	
A	EP-A-0 347 714 (FRESENIUS AG) page 4, lines 7-30; Claims 1, 2, 12-14 *	1.3.4	
The present search report has been drawn up for all claims.			TECHNICAL FIELDS SEARCHED (Int Cl ⁶) A 61 M A 61 K
Place of search Berlin		Date of completion of the search April 8, 1991	Examiner N. Michels
CATEGORY OF CITED DOCUMENTS X: Particularly relevant if taken alone. Y: Particularly relevant if combined with another document of the same category. A: Technological background. O: Non-written disclosure. P: Intermediate document T: Theory or principle underlying the invention. E: Earlier patent document, but published on, or after the filing date. D: Document cited in the application. L: Document cited for other reasons. &: Member of the same patent family, corresponding document			